Über den Einfluss der Galle, der Gallenbestandteile und einiger Darmprodukte auf die Darmbakterien.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Gustav Schmischke
aus Berlin.

Heidelberg.
Buchdruckerei von D. Straus.
1910.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Der Dekan:
Prof. Dr. Menge.

Der Referent:
Prof. Dr. R. O. Neumann.

Es ist bekannt, dass wir mit den Nahrungsmitteln auch die verschiedensten Bakterien in uns aufnehmen. Aber nur wenige Arten treffen wir als konstante Bewohner des menschlichen Darmes an.[1]) Es sind dies vor allem Vertreter der Coli-, der Proteus- und der Sporenträgergruppe.

Auch nicht gleichmässig sind die Bakterien im Darme verteilt. Im Magen findet sich stets eine mehr oder weniger reiche Bakterienflora vor, im Dünndarm ist sie nur spärlich vorhanden, dagegen steigt sie im Dickdarm ganz gewaltig an.

Sicher spielt sich auch im Darmkanal der gleiche Kampf ums Dasein ab wie in der Aussenwelt, und nur die Bakterien, welche die günstigsten Ernährungsbedingungen und die besten Entwicklungsverhältnisse finden, werden auch hier in der grösseren Anzahl vorhanden sein.

Es war naheliegend, den verschiedenen Verdauungssäften und Stoffwechselprodukten eine Einwirkung auf die einzelnen Bakterienarten zuzuschreiben. Ein gewisser Einfluss wurde der Salzsäure des Magens beigemessen, sie sollte insbesondere die Entwicklung der Fäulnisbakterien hindern.[2]) Bei Mangel oder Fehlen von Salzsäure wiesen die Ätherschwefelsäuren im Harne, die man als Indikator für die Darmfäulnis betrachtete, eine nicht unerhebliche Zunahme auf.[3]) Dass im Dünndarm nur so spärlich Bakterien gefunden wurden, schrieb Escherich[4]) der starken Verdünnung

[1]) Damit soll nicht gesagt sein, dass nicht mehr Arten vorhanden sind, auf unseren gewöhnlichen Nährboden finden wir konstant nur wenige Arten vor.

[2]) N. Sieber: Journal f. prakt. Chemie Bd. 19 p. 433. 1879.

[3]) Ziemke: Diss. Halle 1893.

[4]) Nothnagel: Spez. Path. und Th. Bd. 17 pg. 22.

des den Magen verlassenden Speisebreies durch Galle und Bauchspeichel zu, zudem fehle bei dem kurzen Aufenthalt des Speisebreies im Dünndarm die Zeit zur Vermehrung. Andere Beobachter sahen hinwieder im Darmsaft die Ursache für den geringen Bakteriengehalt. Schliesslich sollten noch die im Dünndarm frei werdenden organischen Säuren eine hemmende Einwirkung auf das Bakterienwachstum ausüben.

Leubuscher[1]) prüfte zuerst eingehender Galle, Darm- und Paukreassaft auf ihre Beziehungen zum Bakterienwachstum und fand, dass lediglich den freien Gallensäuren eine desinfizierende Wirkung zukomme. Die Galle wurde späterhin noch von verschiedenen Seiten weiter untersucht, aber übereinstimmende Resultate nicht gefunden. Es lag hierbei die Möglichkeit vor, dass die abweichenden Ergebnisse auf die inkonstante Zusammensetzung der Galle zurückzuführen waren, und so finden wir denn sehr bald in der Literatur Untersuchungen über die Wirkungsweise der einzelnen Gallenbestandteile. Bei der vorliegenden Arbeit wurden diese Versuche fortgeführt und auch ausgedehnt auf andere bekannte Körper, wie sie bei der chemischen Analyse im Darmkanal festgestellt worden sind. Diese Art des Vorgehens hat gewisse Vorzüge. Haben wir es dort mit Stoffgemischen zu tun, die wegen der nicht immer gleichen Zusammensetzung auch nicht stets übereinstimmende Resultate liefern können, so sehen wir hier genau analysierte Verbindungen vor uns, bei denen sich die Wirkungsweise einwandfrei beurteilen lässt, und wenn man die gefundenen Resultate auch nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse im Darme übertragen kann, lassen sie doch manche Rückschlüsse auf sie zu.

---

[1]) Zeitschr. f. kl. Med. Bd. 17. 1890.

Geprüft wurden neben Galle (sterilisierter Rindergalle) Glykocholsäure, Glykocholsaures und taurocholsaures Natron, Trypsin, Leucin und Tyrosin, Indol und Skatol.

Von Bakterien, die zu den Versuchen benutzt wurden, kamen fast ausschliesslich die normalen Darmbewohner in Betracht und zwar drei Colistämme, welche ich aus Kot isolierte, und B. acidi lactici, B. vulgare, Bac. putrificus, in einem Fall auch B. typhi, welche der Sammlung des hygienischen Institutes entstammten.

Die isolierten Colistämme zeigten folgende Eigenschaften:

Bact. coli I Gram negatives Stäbchen, das auf Agar, Gelatine und Kartoffel typisch Coliartiges Wachstum zeigt. Indolreaktion positiv. Neutralrotagar: Gas- und Säurebildung. Bouillon: mässige Trübung, zartes Häutchen. Milch: Koagulation nach 1—2 Tagen, saure Reaktion.

B. coli II zeigt die gleichen Eigenschaften, abweichend: Bouillon dick und fadenziehend.

B. coli III übereinstimmend mit I abweichend: Milchkoagulation erst nach 5—6 Tagen, Reaktion schwach sauer.

Galle.

Von der Galle glaubte man früher allgemein, dass sie desinfizierende Eigenschaften für den Darm besitze. Man stützte sich dabei auf Beobachtungen, dass der Kot bei Gallenfistelhunden einen üblen, oft geradezu aashaften Geruch annahm, der allerdings bei fettloser Nahrung wieder schwand.

Ausführliche Untersuchungen über den Einfluss der Galle auf Bakterien stellte zuerst Leubuscher[1])

[1]) l. c.

an. Er brachte in sterile Galle reichliche Mengen einer Bakterienart und fand, dass in ihr sehr gut Cholera und Typhus, ausserordentlich gut Proteus, Coli und Milchsäurebazillen, schlechter Buttersäurebazillen und Hefe gediehen.

Andere Resultate erhielt Mosse.[1]) Er mischte Agar und Galle zusammen, sterilisierte und impfte. Es zeigte sich, dass die Galle einen entwicklungshemmenden Einfluss auf das Wachstum der Bakterien (Coli, Diphterie) hatte.

In Übereinstimmung mit Leubuscher finden E. Fränkel und P. Krause[2]), welche in sterile Galle Bakterien impften, dass die menschliche Galle für Typhus- und Colibazillen, Vibrio cholerae, Staphylococcus pyogenes aureus und Bact. pyocyaneum einen guten Nährboden darstellt. Diphteriebazillen und Streptococcen entwickelten sich in reiner Galle nur mässig, während diese für Diplococcus lanceolatus ein ganz ungeeignetes Nährmedium abgab.

In gewissem Gegensatze zu all diesen Ansichten stehen die Resultate, die W. Pies[3]) bekam.

Darnach stellt die sterile Rindergalle für Bact. typhi nicht nur keinen guten Nährboden dar, sondern wirkt ausgesprochen entwicklungshemmend, während sie B. coli gegenüber keine bakteriziden Eigenschaften besitzt, aber auch keinen guten Nährboden darstellt. Zusätze von Nährstoffen zur Galle beseitigen die wachstumshemmende Wirkung, Zusätze von Nährbouillon, weniger gut Kochsalzlösung bieten einen ausgezeichneten Nährboden für Typhusbakterien, allerdings auch für B. coli und zwar in noch höherem Grade.

---

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36. 1898.
[2]) Zeitschr. f. Hyg. und Inf. Bd. 32. 1899.
[3]) Arch. f. Hyg. Bd. 62. 1907.

Die Versuche, die ich mit Galle anstellte, wurden in der Weise ausgeführt, dass einmal die Galle dem Nährboden zugesetzt und dass ferner ihre direkte Einwirkung auf die Bakterien geprüft wurde. Es zeigte sich, dass durch Zusatz von sterilisierter Rindergalle zum Nährboden, 10—50 % zum Agar, 10—30 % zu Gelatine, die verschiedenen Coliarten ein gutes und meist etwas besseres Wachstum darboten als auf Normalagar, während Bac. putrificus unbeeinflusst blieb. Nachstehend einige der Versuche:

	B. coli I	B. coli III	Bac. putrif.
Agar (Kontrolle)	259	280	Traubenzucker + + +
Agar + 25 % Galle	539	455	Agar + + +

Um die direkte Einwirkung auf die Bakterien festzustellen, wurden zwei Tropfen einer einige Tage alten Bouillonkultur zu 3 ccm sterilisierter Galle gebracht und nach $^1/_2$, 3 und 24 Stunden auf Gelatineplatten weiter geimpft.

	B. coli I	B. coli III	B. acidi lact.
Kontrolle (Aq. dest., Galle, Phys. Na Cl-Lös.) sofort	+ + +	+ + +	+ + +
Kontrolle Aq. dest. n. 24 Std. b. 37°	+ + +	+ + +	+ + +
Kontrolle Phys. Na Cl Lös n. 24 Sdt. b. 37°	3 (+ + +)	2 (+ + +)	3 (+ + +)
Galle nach $^1/_2$ Std. b. 37°	+ + +	+ + +	+ + +
„ „ 3 „ „	+ + +	+ + +	+ + +
„ „ 24 „ „	3 (+ + +)	2 (+ + +)	+ + +
„ „ „ „ 20°	2 (+ + +)	2 (+ + +)	+

Aus den Versuchen geht mit grosser Deutlichkeit hervor, dass das Bact. coli Entwicklungsbedingungen in der Galle findet. Weniger gut gedeiht das B. acidi lact., bei Bruttemperatur tritt keine Vermehrung, bei

Zimmertemperatur dagegen eine enorme Verminderung der Keimzahl ein.

Auffällig ist die starke Vermehrung der Bakterien bei Gebrauch von physiologischer Kochsalzlösung, während im destillierten Wasser die Keimzahl auf ihrem Bestande blieb. Die Tatsache erklärt sich daraus, dass durch das Impfen mit Bouillon den betreffenden Lösungen auch Nährmaterial zugeführt wurde, welches bewirkte, dass in dem einen Falle die Keime in ihrer Zahl sich erhielten, im anderen Falle, wenn noch eine weitere Reizwirkung hinzukam, sie sich erheblich vermehrten. Die Galle scheint auch weniger ein Nährmaterial für das B. coli zu sein, als dass sie einen wachstumsbefördernden Reiz auf dieses ausübt. Nach 24stündiger Einwirkung hat sich die Zahl der Colibakterien in der Galle nur in demselben Masse vermehrt wie in der physiologischen Kochsalzlösung. Diese Annahme gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit, wenn man bedenkt, dass die Lebergalle nur 2,5—3,5% feste Stoffe enthält, von welchen wieder entfallen auf Mucin und Farbstoff 0,5, gallensaure Alkalien 0,9—1,8, Fettsäure, Lecithin, Fett, Cholesterin 0,2 und Salze 1,0%. Wie wir später sehen werden, geben die gallensauren Alkalien keinen besonderen Nährboden für Colibakterien ab, etwas Ähnliches gilt wohl für die Fette, Fettsäuren und Lecithin. Ob das Cholesterin als Nährmaterial in Frage kommt, erscheint sehr fraglich; führen doch viele Bakterien (Coli, Typhus, Proteus) einen Ausfall von Cholesterin aus der Galle herbei, ein Beweis, dass es nicht von diesen angegriffen wird[1]). Und die Gallenfarbstoffe dürften auch kein geeignetes Bakterienfutter abgeben, da sie ebenso wie das Cholesterin Anteil an der Bildung der Gallensteine, die ja

[1]) Bacmeister: Münch. med. Wochenschr. 1908.

so häufig bakterielle Ursachen haben, nehmen. Es bliebe also noch übrig die geringe Menge Mucin, welche als eigentliches Nährmaterial, und die Salze, welche wohl hauptsächlich als Reizmittel in Betracht kämen.

Die Versuche ergeben somit, dass die Galle allein für sich einen, wenn auch nicht besonders guten, Nährboden für B. coli darstellt, dass sie bei Zusatz zum Nährboden einen wachstumsbefördernden Einfluss ausübt, sie wirkt indifferent oder hemmend auf B. acidi lactici, indifferent auf Bac. putrificus.

Der Befund über B. coli deckt sich nicht mit den Resultaten, die Mosse erhielt. Vielleicht erklärt sich das dadurch, dass jener Autor nach dem Zusammenbringen von Agar und Galle sterilisierte. Sollte da nicht die Galle beträchtliche Veränderungen eingegangen sein. Anderseits nähern sich die Befunde den Ergebnissen, die Leubuscher, Fränkel und Krause, insbesondere Pies erzielten.

Einen Rückschluss aus diesen Versuchen auf das Verhalten der Galle im menschlichen Organismus zu ziehen, dürfte nicht angängig sein, schon deshalb nicht, weil die tierische Galle anders zusammengesetzt ist als die menschliche und dieselbe beim Sterilisieren sicher Veränderungen erleidet. Nach Fornetti[1]) soll indes die Sterilisation die in Betracht kommenden Eigenschaften nur unwesentlich verändern.

Gallensäuren.

Sobald die Galle in den Darm eintritt, erleidet sie eine Reihe chemischer Umsetzungen. Im oberen Teile des Duodenums ist noch die Magensalzsäure wirksam, welche aus der Galle die Gallensäuren, Glykochol- und Taurocholsäure, abspaltet. Die Gallen-

[1]) Arch. f. Hyg. Bd. 60 pag. 135.

säuren dürften aber wohl nur für ganz kurze Zeit frei werden, da der Dünndarmsaft alkalisch reagiert. Rolly und Liebermeister[1]) glauben, dass die Gallensäuren eine antibakterielle Wirkung nicht entfalten, da sie entweder durch Bestandteile des Chymus oder durch das Alkali des Darmsaftes sofort gebunden werden. Krehl[2]) und Mosse[3]) sprechen eine ähnliche Meinung aus.

Das Glykocholat ist in der Lebergalle zu 0,6—1,6%, das Taurocholat zu 0,2—0,3% gefunden worden. In diesen Konzentrationen kommen die Salze jedoch kaum im Darme vor, da sie weiter durch Darm- und Pankreassaft verdünnt werden. Immerhin ist zu bedenken, dass ja im Darm fortwährend Flüssigkeit resorbiert wird.

Den Einfluss der Gallensäuren prüfte zuerst Leubuscher[4]); er gebrauchte kalt gesättigte Lösungen der Säuren und fand, dass alle von ihm untersuchten Bakterien zu Grunde gingen.

Ich habe nur mit der Glykocholsäure Versuche angestellt. Diese ist zu 0,3% in Wasser löslich. In diese Lösung brachte ich eine Öse Bakterien und impfte sofort und nach 24 Stunden weiter auf Agar. Nachstehend die Ergebnisse:

	B. coli I	B. coli III	B.ac.lact.	B. vulg.
Glykocholsäure 0,3% 24 Std. 37°	∞	∞	∞	∞
Glykocholsäure 0,3% sofort	0	0	0	0

Anm.: ∞ = unendlich viele

[1]) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 83. 1905.

[2]) Phathol. Physiologie 5. Aufl. p. 340.

[3]) l. c.

[4]) l. c.

Glykocholsaures Natron.

Mit den gallensauren Salzen stellte zuerst Jackson[1]) Versuche an und fand, dass sie bei Körpertemperatur eine elektiv hemmende Wirkung auf das Wachstum der meisten Bakterienarten ausüben, während sie hingegen das Gedeihen der Coliarten begünstigen. Diese Wirkung werde bedingt durch das Radikal der Gallensäuren und sei von grosser Wichtigkeit für den Nachweis von B. coli in Wasserproben.

In gleicher Weise kommt auch Meyerstein[2]) zu dem Resultate, dass die gallensauren Salze einen guten Nährboden für B. coli darstellen, sobald man einen geringen Zusatz von Nährsubstanzen zur Salzlösung macht.

Um den Einfluss des glykocholsauren Natron auf die Darmbakterien zu prüfen, habe ich das Mittel zunächst in Konzentrationen, wie es im Darme vielleicht vorkommt, 0,1—1,0%, dem Nährboden, teils Gelatine teils Agar zugesetzt. Hierbei liess sich, besonders bei den Gelatineplatten, ein wachstumsbefördernder Einfluss auf verschiedene Colistämme feststellen. In den ersten Tagen eilten die Kolonien gegenüber denen der Kontrolle in der Grösse voraus, ein Unterschied, der später wieder schwand. In der Keimzahl waren indes Differenzen nicht vorhanden.

Das gallensaure Salz bewirkte eine weissliche Trübung der Gelatine, die sich mikroskopisch als ein grobkörniger Niederschlag erwies. In vielen Fällen liess sich beobachten, dass die Umgebung der einzelnen Kolonien wieder klar wurde, die Niederschläge waren bei mikroskopischer Untersuchung verschwunden, ein Befund, der die Annahme zulässt, dass das glykocholsaure Natron durch das B. coli angegriffen wird.

[1]) Centralbl. f. Bakt. Bd. 40. I. Abt. Ref. p. 524

[2]) Centralbl. f. Bakt. Bd. 44. I. Abt. p. 434.

Wie ferner aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht, wird das B. acid. lacd. durch einen 1 %igen Salzzusatz nicht beeinflusst, während er auf B. vulgare hemmend einwirkt.

	B. coli I	B. coli III	B. ac. lact.	B. vulg.
Agar	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Agar + 1 % glykochls. N.	+ + +	+ + +	+ + +	+

Andere Resultate wurden erhalten, wenn die Bakterien direkt in die Salzlösung gebracht wurden. Die Methode war hierbei die, dass zu 3 ccm der Lösung 2 Tropfen einer Bouillonkultur zugesetzt wurden. Nach $^1/_2$, 3- und 24-stündiger Einwirkung wurden Gelatineplatten gegossen. Nachfolgend einige Versuche:

	B. coli I	B. coli III	B. ac. lact.	B. vulg.	B. typhi
Kontrolle: physiol. Na Cl-Lös. sofort	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +
Kontrolle: physiol. Na Cl-Lös. n. 24 Std.	3 (+ + +)	3 (+ + +)	3 (+ + +)		
Glykochols. Na. 3 % n. $^1/_2$ Std.	+ + +	+ + +	+ + +	1 Std:	+ + +
„ „ „ „ 3 „	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	
„ „ „ „ 24 „	± u. 0.	±	+ + +	+	0
„ verdt. mit phys. Na Cl-Lös. n. 24 Std.	0				

Die Versuche ergeben also, dass B. coli, typhi, vulgare nach 24 stündiger Einwirkung des Salzes eine ausserordentliche Verminderung, B. acidi lactici keine Vermehrung aufweisen.

Auch Meyerstein erwähnt in seiner Arbeit, dass Coli und Typhus in einer 1—5 %igen Lösung der Gallensalze — wenn auch nicht regelmässig — nicht gediehen, sobald jedoch ein geringer Zusatz von Nährsubstanzen zur Lösung (er nahm 0,01 % Pepton) gemacht wurde, trat eine wachstumsbefördernde Wirkung der Salze auf die Bakterien zu Tage.

Ich glaube, dass mit der Bouillon, die ich zum Impfen verwandte, der Salzlösung auch eine genügende Menge Nährsubstanz zugeführt wurde, so dass die Bakterien sich auf ihrem Bestande erhalten konnten. Wurde doch, wenn in der gleichen Weise destilliertes Wasser geimpft wurde, nach 24stündiger Einwirkung keine Abnahme der Bakterienmenge konstatiert, ja in der physiologischen Kochsalzlösung trat sogar, wie aus der Tabelle hervorgeht, eine enorme Vermehrung ein, während eine totale Entwicklungshemmung selbst dann zu beobachten war, wenn das gallensaure Salz zu physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt wurde.

Die Befunde lassen somit den Schluss zu, dass trotz „geringem Zusatz von Nährsubstanz zur Lösung" das glykocholsaure Natron in 3%iger Verdünnung stark entwicklungshemmend wirkt auf B. coli, typhi, vulgare, während es indifferent sich verhält zum B. acidi lact.

Taurocholsaures Natron.

Das taurocholsaure Natron ist in letzter Zeit vielfach Gegenstand der Untersuchung gewesen. Für das vorliegende Thema kommen in Betracht die schon erwähnten Arbeiten von Jackson[1]) und Meyerstein[2]), ferner die von Mac Conkey[3]). Der letztere empfiehlt Nährböden mit taurocholsauren Salzen zur Züchtung von Typhus, Coli und ähnlichen Bazillen. Das Salz halte das Wachstum der Luftkeime hintan, während es auf die Bazillen der Coligruppe nicht wachstumshemmend wirke. Der Nährboden solle dabei enthalten 0,5% Salz und je 2,0% Pepton und Agar.

---

[1]) l. c.

[2]) l. c.

[3]) Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 43. Ref. pag. 230.

Erwähnt sei noch, dass Neufeld[1]) eine Pneumococcen auflösende Wirkung des Salzes feststellen konnte.

Das taurocholsaure Natron ist in der Galle zu 0,2—0,3 % enthalten. Um den Einfluss auf die Darmbakterien zu prüfen, habe ich das Mittel in Konzentrationen von 0,1, 0,3 und 1,0 % dem Nährboden zugesetzt. Nachstehend die mit Gelatine gewonnenen Resultate:

	B. coli I	B. coli III	
Gelatine (Kontrolle)	40	330	
„ + 0,1 % taurochols. Na.	57	ca. 3—400	äusserst winzige Kol.
„ + 0,3 % „	0*	ca. 50	i. Vergleich z. Kontrolle
„ + 1,0 % „	0*	ca. 50	

* nach 4—6 Tagen einzelne Kol. sichtbar.

Es zeigte sich demnach, dass das taurocholsaure Natron in 0,3—1,0 %iger Konzentration starke entwicklungshemmende Eigenschaften entfaltet. Um einen Rückschluss auf das Verhalten im Darme zu ziehen, bleibt freilich zu bedenken, dass dort das gallensaure Salz bei höherer Temperatur wirksam ist. In der Tat zeigten die Versuche, die mit Agarplatten angestellt wurden, welche bei 37° aufbewahrt wurden, dass ein Einfluss des Mittels anscheinend gar nicht vorhanden ist. Kontroll- und Versuchsplatten zeigten keine Unterschiede; und aus diesen Befunden lässt sich schliessen, dass das taurocholsaure Natron im Darme kaum einen Einfluss auf das Bakterienwachstum ausübt. Gegen diese Annahme spricht auch nicht, dass bei Gelatinenährboden starke Entwicklungshemmung beobachtet wurde, denn diese trat erst bei 0,3 %igem Zusatz ein, also bei Konzentrationen, wie sie im Darm wohl nicht vorkommen.

[1]) Arb. d. Kais. Gesundh.-A. Bd. 28 p. 581.

Es lag mir daran zu prüfen, inwieweit die Bakterien beeinflusst würden, wenn man die Salzlösung bei verschiedener Temperatur direkt auf sie wirken liesse. Die Versuchsordnung war hierbei die gleiche wie beim glykocholsauren Natron. Einige Versuche, die bei Zimmertemperatur (20°) angestellt wurden, seien hier wiedergegeben.

	B. coli I	B. coli III	B. ac. lact.
Kontrolle (physiol. Na Cl-Lös.) sofort	+ + +	+ + +	+ + +
Taurocholsaures Na. 3 %—½ Std.	+ + +	+ + +	+ + +
„ „ 3 „	+ + +	+ +	+ + +
„ „ 24 „	+ + +	+	+ + + (+)

Hiernach würde also das Mittel eine indifferente oder hemmende Wirkung entfalten. Im Gegensatz dazu stehen die Resultate, die ich erhielt, wenn die geimpfte Lösung bei Bruttemperatur aufbewahrt wurde. Wie die folgende Tabelle zeigt

	B. coli I	B. coli III	B. ac. lact.	B. vulg.
Kon-trolle (physiol. Na Cl-Lös., Taurochols. Na.) sofort	+ + +	+ + +	+ + +	+ +
„ (phys. Na Cl-L.) n. 24 Std.	3 (+ + +)	3 (+ + +)	3 (+ + +)	Taur. Na. 1 Sdt. +
Taurocholsaur. Na. 3 % „ „ „	2 (+ + +)	(+ + +)	4 (+ + +)	Taur. Na. 24 Std. 0

sehen wir hier also einen günstigen bezw. indifferenten Einfluss auf das Wachstum von B. coli, eine ausserordentliche Vermehrung tritt bei B. acidi lactici, dagegen eine totale Entwicklungshemmung bei B. vulgare ein. Weshalb diese verschiedene Wirkung auf das B. coli bei Zimmer- und bei Bruttemperatur? Darüber lassen sich nur Vermutungen aussprechen. Es liesse sich einwenden, dass Bakterien bei niederer Temperatur überhaupt sich langsamer vermehren, aber

weshalb dann auf der Kontrollplatte die ausserordentliche Vermehrung trotz Zimmertemperatur. Man könnte daran denken, dass das taurocholsaure Natron selbst entwicklungshemmend wirkt, sich aber, und in der Wärme schneller, in Komponenten spaltet, die einen wachstumsbefördernden Einfluss ausüben. Auf jeden Fall scheint diese letztere Wirkung, die das taurocholsaure Natron auf das B. coli ausübt, nicht allein abhängig zu sein von der Zufuhr von Nährmaterial, sondern auch von der Temperatur der Einwirkung und der Coliart. Bei B. coli III sehen wir trotz Brutemperatur keine Vermehrung der Keimzahl.

Trypsin.

Mit dem Pankreassaft hat zuerst Leubuscher[1]) Versuche angestellt. Da er annahm, dass der Saft nur durch sein wichtigstes Ferment, das Trypsin, wirken könne, prüfte er dieses auf seine Wirksamkeit. Er fand, dass das Trypsin einen sehr guten Nährboden für die Bakterien abgibt.

Ich habe die Versuche in ähnlicher Weise angestellt. Zu 3 ccm 3% Trypsinlösung brachte ich 2 Tropfen einer Bouillonkultur und goss nach $^1/_4$-, 1- und 24-stündiger Einwirkung Platten, welche zunehmend eine enorme Vermehrung der Kolonien erkennen liesen.

Damit erhält der Befund von Leubuscher eine neue Bestätigung.

Abbauprodukte des Eiweisses.

Es wurden nur Leucin und Tyrosin geprüft, von denen Escherich und Pfanndler[2]) berichten, dass sie ein Nährmaterial für das B. coli darstellen.

[1]) l. c.

[2]) Kolle-Wasserman: Handb. p. path. Microorg. Bd. 2.

Über die Menge, in denen diese Stoffe im Darme vorkommen, habe ich keine Analysen gefunden. Macfadyen, Nencki und Sieber[1]) konnten beide Stoffe im Dünndarm nicht finden, leugnen aber nicht ihr Vorhandensein, ihre Menge müsste sehr gering sein. Kutscher und Seemann[2]) geben an, dass unter Trypsineinwirkung ein wesentlicher Teil der Eiweisskörper im Dünndarm bis zur Bildung kristallinischer Produkte, Leucin, Tyrosin, Lysin, Arginin, gespalten wird.

Bei der ersten Versuchsreihe wurden die Stoffe in Konzentrationen von 0,05—0,5 % dem Nährboden, teils Gelatine, teils Agar, zugesetzt. Ein besonderer Einfluss auf das Wachstum der Bakterien liess sich hierbei nicht erkennen, Kontroll- und Versuchsplatten zeigten keine Unterschiede, was nicht anders zu erwarten war, schon deshalb, weil ja Eiweisskörper in Fülle vorhanden waren.

Sodann wurden die Bakterien direkt in die Lösung oder richtiger Aufschwemmung der Stoffe gebracht. Die Wirkung derselben wird durch die nachstehenden Tabellen veranschaulicht.

		B. coli I	B. coli III	B. vulg.
Leucin 3 %	sofort	+	+	+
„ „	n. 1 Std.	+ + +	+ +	+ + +
„ „	n. 24 Std.	+ + + +	+ + +	+

	B. coli I	B. coli III	B. vulg.
Tyrosin 3 % sofort	+	+	+
„ „ n. 1 Std.	+ + +	+ +	+ +
„ „ „ 24 „	+ + + + +	+ + + + +	+

[1]) Arch. f. exp. Path. Bd. 28. 1891.

[2]) Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 34. 1902.

Es geht aus den Versuchen hervor, dass das B. coli sowohl durch Leucin als auch Tyrosin ausserordentlich im Wachstum gefördert wird. Ebenso tritt bei B. vulgare eine sehr erhebliche Vermehrung ein. der aber dann wieder eine Abnahme folgt.

Zersetzungsprodukte des Eiweisses.

Über den Einfluss der Zersetzungsprodukte auf die Darmbakterien habe ich Literaturangaben nicht vorgefunden. Höchstens konnte sich eine Mitteilung von Fornario[1]) hierauf beziehen, welcher beobachtete, dass die Produkte der Fäulnis stets eine Verstärkung der Virulenz der untersuchten Keime (Typhus, Coli etc.) bedinge.

Es wurden von den verschiedenen Zersetzungsprodukten hier nur Indol und Skatol untersucht. Das Indol wurde in den menschlichen Faeces bei gemischter Kost zu 0,017 g (Baumstark)[2]), zu 0,007 g (Ury)[2]) pro die gefunden. Wenn man bedenkt, dass die Faecesmenge 120—150 g bei gemischter Kost beträgt, so würde das Indol zu 0,012 bezw. 0,005% in den Exkrementen enthalten sein. Es ist aber auch möglich, dass es in höherer Konzentration vorkommt, da es ja teilweise im Darm resorbiert wird und an Schwefelsäure gebunden im Harn erscheint. Das Skatol wurde meist gar nicht oder in verschwindender Menge im Darme gefunden. Entsprechend dem Vorkommen habe ich nur mit sehr verdünnten Lösungen Versuche angestellt.

Indol.

Es wurde zuerst das Mittel direkt dem Nährboden zugesetzt und folgende Resultate erzielt.

[1]) Centralbl. f. Bakt. I. Abt. Bd. 42. Ref. pag. 649.
[2]) Strasburger und Schmidt: Faeces der Menschen.

		B. coli I	B. coli III
Gelatine.	Kontrolle	450	330
„	+ 0,01 % Indol	600	460
„	+ 0,03 % „	630	364
„	+ 0,1 % „	15	280

Daraus geht hervor, dass das Indol in Konzentrationen 0,01—0,03 % der Gelatine zugesetzt einen eher begünstigenden Einfluss auf das Wachstum von B. coli ausübt, während bei 0,1 % eine entwicklungshemmende Wirkung zu Tage tritt. Allerdings fiel es auf, dass auch bei 0,03 und sogar 0,01 % ebenso wie bei 0,1 % Indolzusatz während der ersten Tage die einzelnen Kolonien im Vergleich zur Kontrollplatte kleiner erschienen, ein Unterschied der sich später wieder ausglich.

Um ein Bild zu gewinnen, in wieweit die Darmbakterien durch das Indol beeinflusst werden, stellte ich auch Versuche mit Agarplatten, die bei 37° aufbewahrt wurden, an. Wie die Tabelle zeigt

		B. coli I	B. vulg.	Traubenzuckeragar	Ba. putrif.
Agar	Kontrolle	+ + +	+ + +		+ + +
„	+ 0,01 % Indol	+	+		
„	0,1 % Indol	0	0		0

tritt hier die entwicklungshemmende Eigenschaft des Indols schon bei viel niederer Konzentration, 0,01 %, hervor, bei 0,1 % sehen wir bereits bei sämtlichen Bakterien totale Hemmung.

Die Versuche lassen den Schluss zu, dass das Indol in Mengen, wie es im menschlichen Darme vorkommt, sehr wohl eine hemmende Wirkung auf das Wachstum verschiedener Bakterien entfalten kann.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde der direkte Einfluss des Indol auf Bakterien geprüft. Ich brachte eine Öse Bouillonkultur zu 1—2 ccm der Indollösung und impfte in bestimmten Intervallen, 10, 45 und 20 Minuten, ab. Nachstehend einige Tabellen:

	B. coli II	B. vulg.	B. acidi. lact.
Kontrolle	+ + +	+ +	46
Indol 0,02 % — 20 Min.	0	0	0,03% — 10 Min. 0

	B. coli I	B. coli III
Kontrolle (dest. Wasser) sofort	1575	980
Indol 0,01 % — 10 Min.	850	1360
„ „ — 45 „	1200	1600
„ 0,03 % — 10 „	298	875
„ „ — 45 „	4	28
„ 0,1 % — 20 „	0	0

Es zeigt sich somit, dass hier das Indol von 0,02 bezw. 0,03 % einen intensiv hemmenden Einfluss auf das Bakterienwachstum ausübt, während bei 0,01 % anscheinend sogar eine Entwicklungbeförderung zu Tage tritt.

Skatol.

Das Skatol ist das Methylindol. Da es nur in Spuren im Darm vorkommt, wurden bei den einzelnen Versuchen nur geringste Quantitäten verwendet. Wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist,

	B. coli I	B. coli III	B. vulg.
Gelatine (Kontrolle)	450	280	+ + +
„ + 0,003 % Skatol	450	185	±
„ 0,01 % „	440	185	
„ 0,03 % „	280 *	200 *	0

wird das B. coli durch 0,03% Skatol, der Gelatine zugesetzt, in der Entwicklung merklich gehemmt, es macht sich das allerdings nur durch ein erhebliches Zurückbleiben der Kolonien im Wachstum (*) bemerkbar. Bei B. vulgare tritt schon bei 0,003% eine ausgesprochene Entwicklungshemmung auf. Erwähnt mag noch werden ein Versuch, der mit Bac. putrificus angestellt wurde:

Traubenzuckeragar + + + +
„ + 0,03 Skatol ± *

0,03% Skatol üben also auf Bac. putrificus eine starke hemmende Wirkung aus.

Bei direkter Einwirkung des Mittels treten die wachstumshemmenden Eigenschaften des Skatols schon bei noch geringeren Konzentrationen hervor, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht.

	B. coli I	B. coli III	B. coli. II	B. acidi lact.
Kontrolle (dest. Wasser) sofort	1575	980	9000	46
Skatol 0,003% — nach 10 Min.	840	1470		20 Min. 60
„ „ „ „ 45 „	0	280		45 „ 54
„ 0,01% „ „ 10 „	50	0	2	20 „ 0
„ „ „ „ 45 „	0	0	0	45 „ 0
„ 0,03% „ „ 20 „	0	0		

Das B. coli wird hiernach schon durch eine 0,003%ige Lösung merklich im Wachstume gehemmt, eine 0,01%ige Lösung wirkt bereits total hemmend auf alle untersuchten Bakterien.

Dass im menschlichen Darm das Skatol einen bemerkenswerten Einfluss auf das Bakterienwachstum ausübt, ist dennoch kaum anzunehmen. Selbst in Konzentrationen von 0,003% dürfte es auch nicht entfernt im Darme sich vorfinden — der Kot würde

sonst einen geradezu überwältigenden Skatolgeruch annehmen.

Fasse ich kurz die Resultate der Untersuchung zusammen, so ergibt sich Folgendes:

1. Die Galle (sterilisierte Rindergalle) wirkt entwicklungsbefördernd auf B. coli, hemmend oder indifferent auf B. acidi lactici, Bac. putrificus.
2. Glykocholsäure (0,3%) wirkt stark hemmend auf B. coli, B. vulgare.
3. Das glykocholsaure Natron (3%) wirkt auf B. coli trotz Zusatz geringer Mengen von Nährsubstanzen total entwicklungshemmend. Das gleiche gilt für B. typhi, B. vulgare.
4. Das taurocholsaure Natron (3%) wirkt bei 22° mehr wachstumshemmend, bei 37° mehr wachstumsfördernd auf B. coli, B. acidi lact. total hemmend auf B. vulgare.
5. Wenn die Galle einen entwicklungshemmenden Einfluss auf die Darmbakterien ausübt, so geschieht das hauptsächlich durch die Gallensäuren.
6. Trypsin, Leucin und Tyrosin bilden einen guten Nährboden für Bakterien.
7. Das Indol wirkt, dem Nährboden zugesetzt, bei 0,01% wachstumshemmend, bei 0,1% total hemmend. Bei 22° tritt die hemmende Wirkung erst bei 0,1% ein.
8. Das Skatol übt in 0,003%iger Lösung einen entwicklungshemmenden, bei 0,01% total hemmenden Einfluss aus. Bei 22° tritt die Entwicklungshemmung erst bei 0,03%igem Zusatz zum Nährboden auf.
9. Ob Indol und Skatol im Darme einen Einfluss auf die Bakterien ausüben, erscheint für Indol nicht unmöglich, für Skatol unwahrscheinlich.

Lebenslauf.

Ich Gustav Hermann Schmischke, geboren am 19. Dezember 1883 in Reichertswalde, Kreis Mohrungen in Ostpreussen, Sohn des Privatmanns Friedrich Schmischke und seiner Ehefrau Anna geb. Hanke, wurde auf Grund des Reifezeugnisses des Sophien-Realgymnasiums zu Berlin im Herbste 1903 an der Universität Berlin immatrikuliert, studierte dort zwei Semester, darauf vier Semester in München, wo ich die ärztliche Vorprüfung ablegte und beendete das Studium in Berlin. Dort unterzog ich mich im Winter 1908/9 der Hauptprüfung. Alsdann leistete ich am Rudolf-Virchow-Krankenhause zu Berlin, am Diakonissenhause in Mannheim und am hygienischen Institut in Heidelberg das praktische Jahr ab.